

Autor(id): Minni Saapar
Küsimus:
Kontekst:
Bibliograafia:

Tõendatuse astme hinnang							Uuritavate arv		Mõju		Tõendatuse aste	Olulisus
Uuringute arv	Uuringukavand	Nihke tõenäosus	Tõenduse ebakõla	Tõenduse kaudsus	Tõenduse ebatäpsus	Muud kaalutlused	määrata antikonvulsandi verekontsentratsioon	mitte määrata	Suhteline (95% CI)	Absoluutne (95% CI)		
Hookontrolli halvenemine: lamotrigiin (hinnatud millega:: kordaja)												
6 ¹	jälgimisuuringud	suur ^a	väike	väike	väike	puudub	Kokku kaasati 132 lamotrigiini tarvitavat rasedat patsienti (nii monoterapiaga kui polüterapiaga). Sekkumiserühmas (TDM) oli hookontrolli halvenemise määr 0,30 (95% CI 0,21-0,41) ning kontrollrühmas (CFM) 0,73 (95% CI 0,56-0,86) .				⊕○○○ Väga madal	KRIITLINE
Vähemalt üks epileptiline hoog raseduse ajal: erinevad ravimid (lamotrigiin, karbamasepiin, fenütoin, levetirasetaaam) (hinnatud millega:: %)												
1 ²	randomiseeritud uuringud	väike	väike	väike	väike	puudub	48/127 (37.8%)	50/130 (38.5%)	šansside suhe (OR) 0.98 (0.62 kuni 1.57)	5 vähem / 1,000 (105 vähem kuni 111 rohkem)	⊕⊕⊕⊕ Kõrge	KRIITLINE
Lapse suured kaasasündinud malformatsioonid: erinevad ravimid (lamotrigiin, karbamasepiin, fenütoin, levetirasetaaam) (hinnatud millega:: %)												
1 ²	randomiseeritud uuringud	väike	väike	väike	väike	puudub	7/125 (5.6%)	8/134 (6.0%)	šansside suhe (OR) 0.66 (0.23 kuni 1.80)	19 vähem / 1,000 (45 vähem kuni 43 rohkem)	⊕⊕⊕⊕ Kõrge	KRIITLINE
Epilepsia kontrolli all hoidmine: erinevad ravimid (lamotrigiin, levetirasetaaam, okskarbasepiin, topiramaat, brivaratsetaaam, zonisamiid või pregabaliin) (hinnatud millega:: %)												
1 ³	randomiseeritud uuringud	väike	väike	väga suur ^b	väike	puudub	38/58 (65.5%)	39/59 (66.1%)	mitte hinnatav		⊕⊕○○ Madal	KRIITLINE
Epileptiliste hoogude sagenemine: karbamasepiin												
1 ⁴	jälgimisuuringud	suur ^c	väike	suur ^d	väga suur ^e	puudub	Epileptiliste hoogude sageduse hindamise raseduse ajal kaasati 9 naist. Kogu ega vaba karbamasepiini ega kogu ega vaba karbamasepiin-epoksiid kliirensid raseduse ajal oluliselt ei muutunud ning epileptiliste hoogude sageduse suurenemine ei olnud seotud karbamasepiini kontsentratsiooni vähenemisega. Viiel naisel oli karbamasepiin-epoksiidi üldkontsentratsioon alla algtaseme ja neljal naisel oli vaba karbamasepiin-epoksiid kontsentratsioon alla algtaseme, sellele ei vastanud aga hoogude sagenemine.				⊕○○○ Väga madal	KRIITLINE
Hookontrolli halvenemine: erinevad ravimid												
1 ⁵	jälgimisuuringud	väike	väike	väga suur ^f	väga suur ^g	puudub	Retrospektiivses uuringus täheldati 115 epilepsiaga naise rasedust uurides antiepileptikumide kliirensi olulisi muutusi lamotrigiini (p <0,001) ja levetirasetaaami (p <0,006) puhul ning märkimisväärselt varieeruvust erinevate patsientide vahel. Epileptilised hoo halvenesid teisel trimestril oluliselt, kui antiepileptikumi verekontsentratsioon langes >35% algtasemest . Antiepileptikumi verekontsentratsiooni ja epileptiliste hoogude vaheline seos pole lineaarne ja seda võivad mõjutada ka muud tegurid. Leiti, et 49% patsientidest olid 12 kuud enne rasedust saavutanud hoovabaduse ning viiskümmend kaks (78,8%) nendest patsientidest säilitasid hoovabadust kogu raseduse aja. Samas ainult 20% rasedumisele eelnenud aasta jooksul epileptilise hoo saanud naistest ei esinenud raseduse ajal epileptilisi hoogu. Vaadeldud 115 -st rasedusest 44 -l (38,3%) esines vähemalt ühel raseduse trimestril vähemalt üks epileptiline hoog.				⊕○○○ Väga madal	KRIITLINE
Suhe sihtkontsentratsiooni (RTC): lamotrigiin												
1 ⁶	jälgimisuuringud	suur ^c	väike	suur ^h	suur ⁱ	puudub	Selles uuringus jälgiti 7 rasedat patsienti, kellel on eelnevalt määratud isiklik lamotrigiini sihtkontsentratsioon. Arvutati 48 lamotrigiini verekontsentratsiooni RTC väärtust ning võrreldi keemist RTC skoori kahe grupi vahel: sagenenud epileptiliste hoogudega patsiendid vs muud patsiendid. Nende gruppide keskmine RTC erines omavahel olulisel määral (p = 0.0164). Epileptiliste hoogude sagenemist esines kõige rohkematel patsientidel viiendal raseduskuul (57.1%).				⊕○○○ Väga madal	KRIITLINE
Suhte sihtkontsentratsiooni (RTC): erinevad ravimid (levetirasetaaam, okskarbasepiin, topiramaat, fenütoin, valproaat)												
1 ⁷	jälgimisuuringud	suur ^c	väike	suur ^f	suur ⁱ	puudub	Vaadati 15 rasedat patsienti, kes said monoterapiat. Suurenenud epileptiliste hoogude sagedus kas esimesel, teisel, või kõigil trimestritel oli seotud antiepileptikumi verekontsentratsiooni suhtega sihtkontsentratsiooni (p < 0.05).				⊕○○○ Väga madal	KRIITLINE

Eksptarvamus

44 ⁸							Ravimi verekontsentratsiooni määramisel soovitatakse seda teha kahel korral enne rasestumist, et määrata baastase, millega tulevasi mõõtmistulemusi võrrelda. Doosi kohandamist raseduse ajal tuleks kaaluda kaasuvate riskitegurite korral kui ravimi verekontsentratsioon langeb 15%-25% baastasemest allapoole ning kaaluda kõigil rasedatel patsientidel, kui ravimi verekontsentratsioon langeb üle 25% baastasemest. Soovitused põhinevad farmakokineetilistel muutustel, eraldi tuuakse välja jägimise suurem võimalik kasu lamotrigiini ja levetiratsetaami puhul ja võimalik kasu puudumine karbamasepiini puhul.	-	EBAOLULINE
-----------------	--	--	--	--	--	--	--	---	------------

CI: usaldusintervall; **OR:** šansimäär

Selgitused

- a. Grupid ei olnud juhuslikustatud ning ükski uuringutest ei kasutanud pimendamist. Kaks uuringut olid retrospektiivsed. Neli uuringut ei defineerinud sekkumisi selgelt (nt oli täpsustamata, millise languse peale TDM puhul doosi muudeti) ja viis ei defineerinud mõõdetavat tulemust selgelt (tulemusnäitaja definitsioon ka varieerus uuringuti).
- b. Antud uuringus vaadati patsiente vanuses 18+, kuid ei kaasatud rasedaid naisi.
- c. Puuduvad pimendamised.
- d. Antud uuringus ei vaadeldud mitte kamarsepiini verekontsentratsiooni määramise kui sekkumise mõju epileptilise hoo riskile, vaid vähenenud kamarsepiini verekontsentratsiooni mõju epileptilise hoo riskile.
- e. Väike valim, vastavaid arve ei ole esitatud.
- f. Antud uuring ei vaata mitte antiepileptikumi verekontsentratsiooni määramise kui sekkumise mõju epileptilise hoo riskile, vaid vähenenud antiepileptikumi verekontsentratsiooni mõju epileptilise hoo riskile.
- g. Kõikide tulemuste kohta pole esitatud algandmeid.
- h. Vaatab vastupidist seost - kuidas seostub keskmine suhe lamotrigiini verekontsentratsiooni sihttasemesse alagrupiga, mis luuakse epileptiliste hoogude sageduse järgi.
- i. Väike valim

Viited

- 1.Pirie DAJ, Al Wattar BH,Pirie AM,Houston V,Siddiqua A,Doug M,et al. Effects of monitoring strategies on seizures in pregnant women on lamotrigine: a meta-analysis. Eur J Obstet Gynecol; 2014.
- 2.Thangaratinam S, Marlin N,Newton S,Weckesser A,Bagary M,Greenhill L,et al.. AntiEpileptic drug Monitoring in PREgnancy (EMPIRE): a double-blind randomised trial on effectiveness and acceptability of monitoring strategies. Health Technol Assess; 2018.
- 3.Alcua-Rapún I, André P,Rossetti AO,Ryvlin P,Hottinger AF,Decosterd LA,et al.. Therapeutic Drug Monitoring of Newer Antiepileptic Drugs: A Randomized Trial for Dosage Adjustment. Ann Neurol; 2020.
- 4.Johnson EL, Stowe ZN,Ritchie JC,Newport DJ,Newman ML,Knight B,et al. Carbamazepine clearance and seizure stability during pregnancy. Epilepsy Behav; 2014.
- 5.Reisinger T, Newman M,Loring D,Pennell P,Meador K,Meador KJ. Antiepileptic Drug Clearance and Seizure Frequency during Pregnancy in Women with Epilepsy. Epilepsy Behav; 2013.
- 6.Ding Y, Tan X,Zhang S,Guo Y. Pharmacokinetic changes and therapeutic drug monitoring of lamotrigine during pregnancy. Brain Behav; 2019.
- 7.Voinescu PE, Park S,Chen LQ,Stowe ZN,Newport DJ,Ritchie JC,Pennell PB. Antiepileptic drug clearances during pregnancy and clinical implications for women with epilepsy. Neurology; 2018.
- 8.Arftman IJ, Wämmes-van der Heijden EA,ter Horst PG,Lambrechts DA,Wegner I,Touw DJ. Therapeutic Drug Monitoring of Antiepileptic Drugs in Women with Epilepsy Before, During, and After Pregnancy. Clin Pharmacokinet; 2020.